

**Über die Bedeutung von
Polyäthylenglykolsorbitan-laurinsäureester
(Tween 20) für Herstellung und Verhalten
von Chinaextrakten.**

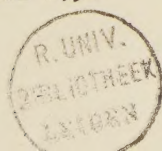
Karlhein Barich

Über die Bedeutung von Polyäthylenglykol-
sorbitan-laurinsäureester (Tween 20) für
Herstellung und Verhalten von Chinaextrakten.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt
von
Karlhein B a r i c h
aus
C e l l e / Hann.

Juni 1958



Berichterstatter: 1. Frau Privatdozentin Dr.E.Ullmann
2. Herr Professor Dr.E.Bamann

Tag der mündlichen Prüfung: 30.7. 1958

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für
Physiologie und Lebensmittelforschung der Universität
München (Direktor Professor Dr. Hans K e n n e r l)
in der Zeit von 1958 bis 1960 durch-
geführt.

Meinen lieben Eltern

Meiner hochverehrten akademischen Lehrerin,
Frau Privatdozentin Dr. Rose M i l l e r, habe ich
deren Leitung diese Arbeit angefertigt wurde, dan-
ke für die wissenschaftliche Anregung und schweid-
liche Förderung.

Mein Dank gilt auch Herrn Professor Dr. Eugen
K e n n e r l für sein verständnisvolle Mitwirkung,
das er mir bei meiner Arbeit stets entgegenbrachte.

Herrn Professor Dr. Ludwig H e r d e w e s t,
Direktor des Instituts für Pharmazeutische Chemie
München der Universität München, danke ich für
wertvolle Anregungen und seinen akademischen Gehör-
recht.

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München (Direktor Professor Dr.Eugen B a m a n n) in der Zeit von November 1955 bis Juni 1958 durchgeführt.

Meiner hochverehrten akademischen Lehrerin, Frau Privatdozentin Dr.Elsa U l l m a n n , unter deren Leitung diese Arbeit angefertigt wurde, danke ich für wissenschaftliche Anregung und unermüdliche Förderung.

Mein Dank gilt auch Herrn Professor Dr.Eugen B a m a n n für das verständnisvolle Wohlwollen, das er mir und meiner Arbeit stets entgegenbrachte.

Herrn Professor Dr.Ludwig H ö r h a m m e r , Direktor des Instituts für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München, danke ich für wertvolle Anregungen aus seinem akademischen Unterricht.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A) Zur Einführung: Die Verwendung oberflächenaktiver Substanzen bei der Extraktion von Arzneidrogen	1
B) Neue Gesichtspunkte bei der Herstellung von Chinaextrakten	6
1) Die Auswirkung von Polyäthylenglykol-sorbitan-laurinsäureester (Tween 20) auf den Extraktionsmechanismus	6
2) Wirksamkeit verschiedener Extraktionsmittel nach Zufügung von Polyäthylenglykol-sorbitan-laurinsäureester (Tween 20)	12
3) Die Perkolation in Anwesenheit von Polyäthylenglykol-sorbitan-laurinsäureester (Tween 20)	21
C) Über das Verhalten flüssiger und getrockneter Chinaextrakte	25
1) Die Stabilität flüssiger Auszüge	25
2) Löslichkeit der Trockenextrakte	28
D) Zur Bestimmungsmethodik	33
1) Bestimmung des Alkaloidgehaltes in Anwesenheit von Polyäthylenglykol-sorbitan-laurinsäureester (Tween 20)	33
2) Bestimmung des Extraktivstoffgehaltes in Anwesenheit von Polyäthylenglykol-sorbitan-laurinsäureester (Tween 20)	42
E) Zusammenfassung	43

A) Zur Einführung: Die Verwendung oberflächenaktiver
Substanzen bei der Extraktion von Arzneidroge

Die Verfahren zur Herstellung von Arzneidrogenauszügen bauen auf den Erfahrungen der Empirie auf. Methode und Technik der Extraktion haben auch in jüngerer Zeit kaum Abwandlungen erfahren. Die Grundlagen der Extraktion einer Droge mit Alkohol-Wasser-Gemischen nach den bekannten Verfahren des Ausziehens (Mazeration) oder des Verdrängens (Perkolation, Evakolation) wurden in umfassenden Arbeiten besonders von J. B ü c h i und Mitarbeitern (1) sowie von O.E. S c h u l t z und F. K l o t z (2) theoretisch und praktisch geklärt.

Neue Gesichtspunkte für die Extraktionstechnik sind zu erwarten, wenn der Auszugsflüssigkeit oberflächenaktive Stoffe zugesetzt werden.

Diese haben Eigenschaften, die darauf hinweisen, dass sie auch bei der Herstellung von Pflanzenauszügen wertvoll sein könnten. Sie haben sich als Hilfsstoffe bei mannigfachen Arzneizubereitungen auf Grund ihrer netzenden, emulgierenden und lösungsvermittelnden Eigenschaften bewährt (3). Diese Eigenschaften verdanken die heute meist synthetisch hergestellten Verbindungen ihrem lipophil-hydrophilen Molekülaufbau.

Auf Grund einer vorhandenen oder nicht vorhandenen Ladung am hydrophilen Teil des Moleküls sind kationaktive, anionaktive und nichtionogene oberflächenaktive Substanzen zu

-
- 1) K. F e i n s t e i n ; Diss.Zürich 1936
D. F u c h s ; Diss.Zürich 1941
J. B ü c h i ; Arch.Pharm. 285: 40, 98, 150, 202 (1952)
J. B ü c h i und D. F u c h s ; Pharm.Act.Helv. 17: 1 (1942)
J. B ü c h i u. J. G r a e t z e r ; Pharm.Act.Helv. 17: 73 (1942)
 - 2) O.E. S c h u l t z ; Dtsch.Apotheker Ztg. 41: 755 (1951)
O.E. S c h u l t z ; ebenda 50: 949 (1952)
O.E. S c h u l t z u. F. K l o t z ; "Gesetzmässigkeiten der Perkolation" Ed.Cantor Aulendorf, 1955
 - 3) E. U l l m a n n ; Arzneim.Forsch. 4: 88 (1954)
E. U l l m a n n ; ebenda 5: 502 (1955)
E. U l l m a n n ; Dtsch.Apotheker Ztg. 6: 107 (1956)

unterscheiden. Vor allem letztere sind chemisch weitgehend indifferent. Substanzen wie z.B. die Fettsäureester des Polyäthylenglykol-sorbitan eignen sich besonders als Hilfsmittel der pharmazeutischen Technik in Rezeptur und Defektur (1).

Extraktionsversuche an einer Reihe von Arzneidrogen wie Aloe ²⁾, Cort.Chinae ^{3,4)}, Cort.Condurango ⁶⁾, Fol. Belladonnae ^{3,4,5)}, Fol.Hyoscyami ³⁾, Rad.Ipecacuanhae ^{3,4,6)}, Rhiz.Hydrastis ⁶⁾, Sem.Colae ⁶⁾, Secale cornutum ⁶⁾ führen zu der Erkenntnis, dass insbesondere der Zusatz eines nichtionogenen oberflächenaktiven Stoffes zum Menstruum sich auf die Ausbeute an Extraktivstoffen auswirkt.

Anionaktive oberflächenaktive Substanzen vom Typ Alkylsulfat bilden nach den Untersuchungen von E. B r o c h m a n - H a n s s e n ⁴⁾ an Cort.Chinae und Rad.Ipecacuanhae mit basischen Drogeninhaltsstoffen Niederschläge, so dass ihre Anwendung als Hilfsmittel bei der Extraktion von Alkaloiddrogen ausscheidet.

Nichtionogene oberflächenaktive Substanzen besitzen kein Reaktionsvermögen mit Wirkstoffen. Die als Hilfsstoffe

-
- 1) E. U l l m a n n ; Arzneim.Forsch. 4: 88 (1954)
E. U l l m a n n ; Dtsch.Apotheker Ztg. 6: 107 (1956)
 - 2) N.Y. M a r y , B.V. C h r i s t e n s e n a .
J.L. B e a l ; J.Am.pharm.Assoc. Sci Ed. 45: 370 (1956)
 - 3) W.J. B u t l e r a. G.A. W i e s e ; J.Am.pharm.Assoc. Sci.Ed. 42, 382 (1953)
 - 4) E. B r o c h m a n - H a n s s e n ; J.Am.pharm.Assoc. Sci.Ed. 43, 27 (1954)
 - 5) P.H. M e r k e r , S. T r e m a i n e , J. G r e e n - b e r g a. L.D. F o n d a ; Drug.Stand. 23: 28 (195)
 - 6) F. G s t i r n e r u. B. B e r n i k e r ; Pharmaz. Ztg. 103: 180, 201, 420 (1958)

verwendeten Polyäthylenglykolabkömmlinge haben keine Arzneiwirkung. Ihre relative Ungiftigkeit erhellt auch aus der Tatsache, dass die mittlere tödliche Dosis des Polyäthylenglykol-sorbitan-laurinsäureester (Tween 20) im Mäuseversuch mehr als 25 g pro kg nach oraler Gabe und 3 750 mg nach intravenöser Injektion beträgt. Bei innerlich anzuwendenden Arzneien hat ein Zusatz solcher Substanzen bisher zu keinerlei Komplikationen geführt. Es ist anzunehmen, dass nach lipatischer Aufspaltung der Hilfssubstanz im Körper der Arzneistoff ungehemmt zur Wirkung gelangt ¹⁾.

Leider haftet den Polyäthylenglykolabkömmlingen ein bitterer Geschmack an. Bei oral zu nehmenden Arzneien sollte daher ihre Konzentration 2% nicht übersteigen.

Kationaktive oberflächenaktive Substanzen z.B. quartäre Ammoniumbasen sind chemisch wie auch physiologisch nicht indifferent, daher kommen sie als Hilfsmittel für die Extraktion von Drogeninhaltsstoffen nicht in Frage.

Bei den von verschiedenen Autoren an den genannten Drogen durchgeführten Untersuchungen sind die Versuchsansätze uneinheitlich. Aus diesem Grunde lassen sich keine eindeutigen Schlussfolgerungen über Ausmaß und Art der Wirksamkeit oberflächenaktiver Substanzen bei der Extraktion von Arzneidrogen ziehen.

Während W.J. Butler und G.A. Wiese ²⁾, Ph. Merker und Mitarbeiter ³⁾ sowie S. Derkatch und Mitarbeiter ⁴⁾ im Falle einer Reihe von Drogen wie

1) E. Ullmann; Arch.Pharm.-Mitt.Pharm.Ges. 296-62, 1 (1957)

2) W.J. Butler a. G.A. Wiese; J.Am.pharm.Assoc. Sci.Ed. 42: 382 (1953)

3) P.H. Merker l.c. Drug Stand. 23: 28

4) S. Derkatch, A. Goldberg, J. Stigi, I. Greenberg a. L.D. Fonda; Drug. Stand. 23: 32

Cort.Chinae, Fol.Belladonnae und Rhiz.Hydrastis sowie auch Rad.Ipecacuanhae bei der geringen Konzentration von 20 mg% des nichtionogenen Netzers im Menstrum bereits o p t i m a l e Mehrausbeuten (nahezu 20% im Falle eines alkoholischen Chinaperkolats) an Alkaloiden nachweisen, erbringen die Untersuchungsergebnisse von E. B r o c h m a n - H a n s s e n ¹⁾ an den Drogen Cort.Chinae und Rad.Ipecacuanhae bei ähnlich geringer Konzentration des Netzers keine Mehrausbeute an Alkaloiden.

Erst eine Konzentration von 2% Netzeranteil im Menstrum vermag nach den Untersuchungen dieses Forschers die Extraktionsausbeuten an Alkaloiden um 11% im Falle eines wässrigen Chinamazerats zu erhöhen. Die mitgeteilten Untersuchungsergebnisse lassen die Frage offen, ob der zugesetzte Hilfsstoff auf Grund seiner Netzwirkung, die besonders bei geringer Konzentration deutlich ist, oder durch seine erst oberhalb der kritischen Mizellkonzentration wirksamen lösungsvermittelnden Eigenschaften die Mehrausbeuten veranlasst.

Am Beispiel der schwer extrahierbaren Chinarinde versuchen wir einen Einblick zu gewinnen, welche Bedeutung einem nichtionogenen oberflächenaktiven Stoff (Tween 20) bei der Drogenextraktion zukommt.

Dabei interessieren die nachfolgenden Gesichtspunkte:

- 1) Die Klärung des aufgezeigten Widerspruchs in Bezug auf die notwendige Netzerkonzentration im Menstrum vermag erst die Auswirkung oberflächenaktiver Substanzen auf den Extraktionsmechanismus zu deuten: Handelt es sich bei der Verbesserung der Extraktionsausbeute mit Hilfe eines oberflächenaktiven Stoffes um eine bessere Penetration des Lösungsmittels oder gelingt es, mit Hilfe der lösungsver-

1) E. B r o c h m a n - H a n s s e n ; J.Am.pharm.Assoc. Sci.Ed. 43: 27 (1954)

mittelnden Wirkung des Hilfsstoffes eine bessere Ausbeute zu erzielen?

- 2) Wie wirken sich verschiedene Lösungsmittel, z.B. Wasser und Wasser-Alkohol-Mischungen verschiedener Alkoholkonzentration in Anwesenheit einer oberflächenaktiven Substanz im Falle einer schwerextrahierbaren Droge aus?
- 3) In welchem Verhältnis werden Wirkstoffe (Alkaloide) und Gesamtextraktivstoffe unter Einfluss der oberflächenaktiven Substanz ausgezogen?
- 4) Welchen Effekt hat der Zusatz eines nichtionogener Hilfsstoffes auf die zur erschöpfenden Perkolation notwendige Lösungsmittelmenge?
- 5) Wie ist die Stabilität der mit Zusatz einer oberflächenaktiven Substanz hergestellten flüssigen Auszüge?
- 6) Lässt sich die Löslichkeit der in Wasser-Alkohol-Mischungen schlecht löslichen Chinatrockenextrakte mit Hilfe eines Lösungsvermittlers (Tween 20) erhöhen?
- 7) Ein besonderes Kapitel muss der Frage der Bestimmung von Wirk- und Extraktivstoffen gewidmet sein, da die Anwesenheit oberflächenaktiver Substanzen Gehaltsbestimmungen häufig stört.

B) Neue Gesichtspunkte bei der Herstellung von Chinaextraktion

1) Die Auswirkung von Polyäthylenglykol-sorbitan-laurin- säureester (Tween 20) auf den Extraktionsmechanismus

Die Extraktionsausbeute bei Arzneidrogen ist abhängig von der Benetzungsfähigkeit und dem Eindringungsvermögen des Lösungsmittels durch die Zellmembran, dem Ausmaß der Löslichkeit der in der Zelle befindlichen Wirkstoffe und der Diffusion der mit Inhaltsstoffen beladenen Lösung aus dem Inneren der Zelle.

In Bezug auf die Ergiebigkeit der Extraktion bestehen bei den verschiedenen Arzneidrogen beträchtliche Unterschiede: so lassen sich z.B. Cortex Chinae sowie Rad. Ipecacuanhae schwer extrahieren, während andere Drogen wie z.B. die Solanaceen-Drogen leicht extrahierbar sind.

Das unterschiedliche Verhalten ist einerseits durch die morphologischen Gegebenheiten und ihr Quellungsvermögen, andererseits durch die unterschiedliche Löslichkeit der Extraktivstoffe im Lösungsmittel verursacht.

Der Grad der Penetration ist abhängig von

- 1) der Quellbarkeit der Zellwände, wobei optimale Aufquellung nur durch wässriges Medium erreicht wird (1)
- 2) der Grenzflächenspannung des Menstruums, dessen Netz- und Penetrierwirkung mit abnehmender Oberflächenspannung zunimmt.

Danach sind Wasser-Alkohol-Mischungen in Bezug auf Netz- und Penetrationswirkung reinem Wasser überlegen, da Alkohol eine geringere Grenzflächenspannung als Wasser besitzt (s. Tab. 2, S. 8). Das Ausmaß der Löslichkeit entspricht dem Lösungsvermögen des Menstruums für die Inhaltsstoffe der Droge.

Auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften sind oberflächenaktive Substanzen geeignet, sowohl Netz- und Penetrationswirkung als auch das Lösungsvermögen des Menstruums günstig zu beeinflussen:

1) W. L a n g ; Arch. Pharm. 283: 115 (1950)

So genügt eine Konzentration von nur 0,05% an Tween 20 bereits, um die Oberflächenaktivität des Wassers von 72,6 dyn/cm² auf 42,2 dyn/cm² zu erniedrigen. Höhere Konzentration des Netzers ändert die Oberflächenaktivität nicht wesentlich (s.Tab.1).

Grössere Konzentration führt zur Mizellbildung der oberflächenaktiven Substanz. Durch die Ausbildung von grösseren Molekülaggregaten wird der Einschluss hydrophober Einzelteilchen in den Mizellverband ermöglicht und deren Löslichkeit vermittelt (1).

Zusatz von Tween 20 zu Alkohol-Wasser-Mischungen bewirkt nur dann eine deutliche Erniedrigung der Oberflächenspannung des Gemisches, wenn dessen Alkoholgehalt weniger als 30% beträgt. Menstrua von höherem Alkoholgehalt zeigen nach Zusatz des Netzers keine wesentliche Erniedrigung ihrer Oberflächenspannung (s.Tab.2, S.8).

T a b e l l e 1 :

Erniedrigung der Oberflächenspannung
des Wassers nach Zusatz von Tween 20

	Zusatz von Tween 20 zu Wasser, %									
	0	0,05	0,5	1	2	3	4	6	8	10
Oberflächenspannung in dyn/cm ² bei 20°C	72,6	42,4	41,1	40,6	40,0	39,1	39,1	38,9	38,5	38,3

T a b e l l e 2 :

Erniedrigung der Oberflächenspannung
von Wasser-Alkoholmischungen nach
Zusatz von 2% Tween 20

		Oberflächenspannung in dyn/cm ² /20°C bei Alkohol %								
Zusatz von		0	10	20	30	40	50	60	70	96
k e i n		72,6	51,4	42,8	37,2	33,8	31,4	29,9	28,6	24,3
2% Tween 20		40,0	39,6	38,1	35,0	33,6	31,4	29,9	28,6	24,3

T a b e l l e 3 :

Erniedrigung der Oberflächenspannung von
Mazerationsauszügen aus Cort.Chinae nach
Zusatz von 2% Tween 20 zum Menstruum

		Oberflächenspannung in dyn/cm ² /20°C bei Menstruum-Alkohol %				
Zusatz von		0	10	30	50	70
k e i n		60,9	50,1	37,1	31,1	28,3
2% Tween 20		56,4	48,9	35,7	31,3	28,3

T a b e l l e 4 :

Erniedrigung der Oberflächenspannung von
Mazerationsauszügen aus Cort.Chinae nach
Zusatz von 2% Tween 20 zum Menstruum ent-
haltend 0,33% HCl

Oberflächenspannung in dyn/cm ² /20°C bei Menstruum-Alkohol %					
Zusatz von	0	10	30	50	70
k e i n	47,9	45,3	37,0	31,0	28,8
2% Tween 20	44,7	43,5	35,2	30,9	28,8

Noch geringeren Einfluss hat der Zusatz der oberflä-
chenaktiven Substanz im Falle des Mazerationsauszuges, da
gelöste Extraktivstoffe sowohl bei wässerigen als auch bei
alkoholhaltigen Menstrua die Oberflächenspannung bereits
deutlich erniedrigen. Dies zeigt sich besonders beim salz-
säurehaltigen Mazerat einer Chinadroge (s.Tab.3 und 4).

Diese Beobachtungen schliessen aus, dass eine durch
Zusatz eines oberflächenaktiven Stoffes zum alkoholhalti-
gen Menstruum bewirkte Mehrausbeute an Alkaloiden auf eine
bessere Benetzung des Drogenmaterials zurückzuführen ist.
Es liegt vielmehr nahe, dass eine ergiebigere Extraktion
ausschliesslich durch die lösungsvermittelnde Wirkung des
eingesetzten Hilfsstoffes verursacht wird.

T a b e l l e 5 :

Alkaloidausbeute nach Zusatz steigender
Mengen an Tween 20 zur Auszugsflüssigkeit
(Alkohol 50%)

	Zusatz von Tween 20, %				
	0	2	4	6	8
Ausbeute an Alkaloiden %	47,0	51,8	64,4	75,0	86,3

Setzt man nämlich zur Herstellung von Chinamazeraten (1 Teil Droge, 5 Teile Alkohol 50%) dem Extraktionsmittel steigende Mengen an Tween 20 zu, so erhöht sich die Ausbeute an Alkaloiden mit der Konzentration des Hilfsstoffes (s.Tab.5).

Im Falle von Chinamazeraten ist die Wirksamkeit des Tween 20 als Lösungsvermittler für die schwerlöslichen Alkaloid-Gerbstoff-Verbindungen aufzufassen, wie dies auch aus Löslichkeitsversuchen mit einer 2%igen Aufschwemmung von Chinin.tannic. in Wasser und in Wasser-Alkohol-Mischungen hervorgeht (s.Tab.6, S.11).

2 Teile Chinin.tannic. entsprechend 0,6 g Chinin sind in 100 Teilen 70%igen kalten Alkohols vollständig löslich; die gleichen Mengen Wassers oder Wasser-Alkohol-Mischungen anderer Konzentrationen führen keine vollständige Lösung herbei.

Richten wir unsere Beobachtungen auf die Löslichkeitsvermittlung von Chinin.tannic. durch Tween 20, so fällt auf, dass Wasser und Wasser-Alkohol-Mischungen, deren Alkoholgehalt mehr als 35% beträgt, erst nach Zusatz von 10% an Tween 20 eine Lösung herbeiführen. Mit steigendem Alkoholgehalt des Lösungsmittels nimmt sein Lösungsvermögen für

T a b e l l e 6 :

Versuche zur Lösung von 2 Teilen Chinin.tannic.
in 100 Teilen Alkohol verschiedener Konzentra-
tion mit Hilfe von Tween 20

Lösungs- mittel Alkohol %	Zusatz von Tween 20 zum Lösungsmittel %			
	0	4	5	10
35	praktisch unlöslich	praktisch unlöslich	praktisch unlöslich	opalisie- rende Lö- sung (nicht stabil)
40	praktisch unlöslich	praktisch unlöslich	praktisch unlöslich	klare kolloi- dale Lösung (stabil)
45	praktisch unlöslich	praktisch unlöslich	klare kolloi- dale Lösung (stabil)	klare kolloi- dale Lösung (stabil)
50	praktisch unlöslich	praktisch unlöslich	klare kolloi- dale Lösung (stabil)	klare kolloi- dale Lösung (stabil)
70	gelöst	gelöst	g e l ö s t	g e l ö s t
96	nicht voll- ständig ge- löst	opalisie- rende Lö- sung (nicht stabil)	g e l ö s t	g e l ö s t

das gerbsaure Chinin zu; die Konzentration des Lösungsvermittlers kann daher erniedrigt werden: Alkohol-Wasser-Mischungen von 50% Alkoholgehalt benötigen nur einen Zusatz von 5% an Tween 20 zur vollständigen Lösung des gerbsauren Chinins.

2) Wirksamkeit verschiedener Extraktionsmittel nach Zufügung von Polyäthylen-glykol-sorbitan-laurinsäureester (Tween 20)

Die Frage des Lösungsmittels bei der Extraktion von Chinaalkaloiden wurde häufig behandelt. Die wesentlichen Inhaltsstoffe der Chinarinde, Chinaalkaloide und die sauren Chinagerbstoffe bilden hochmolekulare Salze, die in Wasser und Wasser-Alkohol-Mischungen schwer löslich sind. Die Zerlegung der gerbsauren Alkaloidsalze mit Hilfe von Säure ermöglicht erst eine ergiebige Extraktion der Alkaloide.

Nach Ansicht von D. F u c h s (1) ist die Alkaloidextraktion optimal (92%) mit Hilfe eines 70%igen Alkohol unter Zusatz von 2 mol Milchsäure. Solche hohen Wirkstoffausbeuten sind wohl nur unwesentlich durch Zusatz eines Hilfsstoffes zu verbessern.

Interessant ist dagegen die Frage, wie sich Lösungsmittel geringeren Alkoholgehalts nach Zusatz von 2% an Tween 20 in Bezug auf die Extraktionsausbeuten verhalten.

Zu diesem Zwecke wurde die Droge im Verhältnis 1 : 5 Teilen Menstruum 10 Tage mazeriert und anschliessend hydraulisch bei 400 kg/cm^2 abgepresst. Die Mazerationsreihen unter Verwendung von Wasser und Wasser-Alkohol-Mischungen mit einem Alkoholgehalt von 10, 30, 50, 70 und 96% lassen in Bezug auf die Ausbeuten an Alkaloiden sowie an gesamten Extraktivstoffen die nachfolgenden Schlussfolgerungen zu:

- 1) Durch Wasser werden geringere Mengen an Alkaloid extrahiert als durch alkoholhaltige Menstrua. Der Wertzuwachs nach Zugügung von 2% an Tween 20 ist hoch: er beträgt 42%.

Mit steigendem Alkoholgehalt erhält man zwar wesentlich bessere Ausbeuten, der Einfluss von Tween 20 wird aber geringer. Bei Mazerationen mit 70%igem Alkohol erhalten wir nur noch eine Mehrausbeute von 5,2%. Noch höherer Alkoholgehalt (96%) verringert die Wirkstoffausbeute; Zusatz von Tween 20 bewirkt hierbei aber kaum noch eine

Ausbeutesteigerung (s.Tab.7).

- 2) Salzsäurezusatz zum Menstruum verbessert die Alkaloidausbeute erheblich, gleichgültig, wie hoch der Alkoholgehalt ist. Fügt man zum salzsauren Menstruum 2% an Tween 20, so zeigt sich auch ein Wertzuwachs, der aber im Vergleich zu den Ergebnissen der Tabelle 7 in jedem Fall geringer ist. Der Einfluss des Lösungsvermittlers verringert sich auch hier mit steigendem Alkoholgehalt (s.Tab.8).

T a b e l l e 7

Einfluss von Tween 20 auf die Wirkstoffausbeuten von Chinamazeraten
(1 Teil Droge, 5 Teile Menstruum)

Menstruum Alkohol %	Alkaloidausbeute nach Zusatz zum Menstruum %		Mehraus- beute %
	k e i n	2% Tween 20	
0	18,3	26,0	42,1
10	22,7	30,3	33,5
30	25,8	32,6	26,4
50	47,0	52,0	10,6
70	56,1	59,0	5,2
96	42,7	43,1	1,0

T a b e l l e 8 :

Einfluss von Tween 20 auf die Wirkstoff-
ausbeuten von Chinamazeraten
(1 Teil Droge, 5 Teile Menstruum, ent-
haltend 0,33% HCl)

Menstruum Alkohol %	Alkaloidausbeute nach Zusatz zum Menstruum %		Mehraus- beute %
	k e i n	2% Tween 20	
10	45,3	57,7	27,4
30	56,0	66,1	18,0
50	72,5	76,6	5,6
70	82,4	87,9	6,5
96	75,0	77,2	2,9

T a b e l l e 9 :

Einfluss von Tween 20 auf die Wirkstoff-
ausbeuten von Chinamazeraten
(1 Teil Droge, 5 Teile Menstruum)

Vorbehandlung der Droge: Durchfeuchtung
1:1 mit 0,33% Salzsäure, 1 Stunde auf
100°C erhitzt.

Menstruum Alkohol %	Alkaloidausbeute nach Zusatz zum Menstruum %		Mehraus- beute %
	k e i n	2% Tween 20	
10	55,3	70,4	27,3
50	78,0	82,6	5,9
70	89,4	94,7	5,9

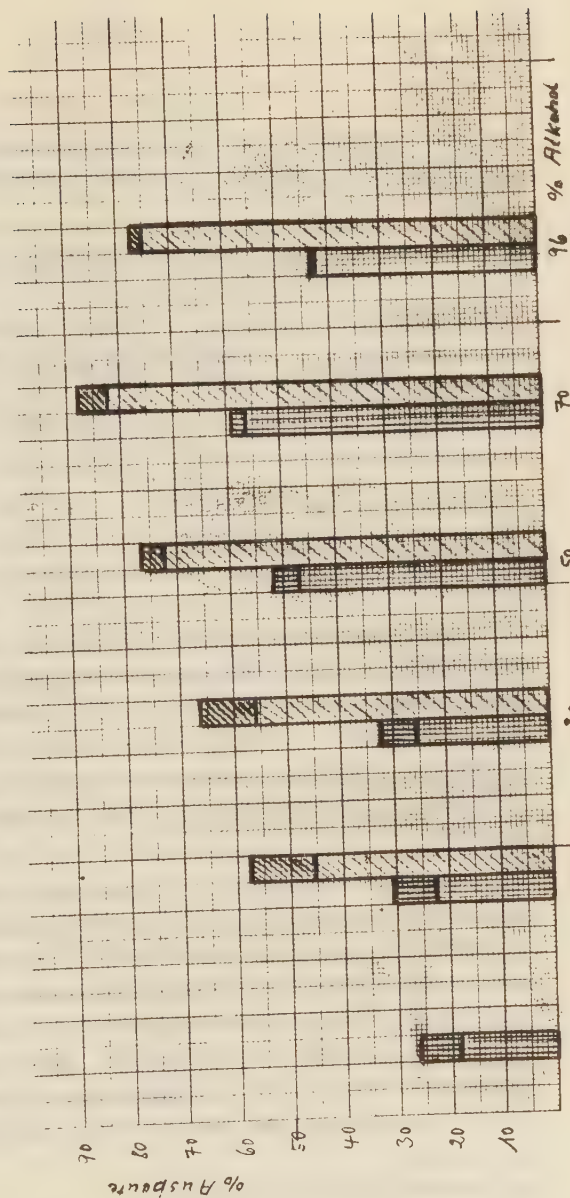
Abbildung 1:

Einfluss von Tween 20 auf die Wirkstoffausbeuten
von Chinamazeraten

Verstärkte Schraffierung: Mehrausbeute an Wirkstoff
nach Zusatz von 2% Tween 20
zum Menstruum

Gerade Schraffierung: Mazerat ohne Säurezusatz
bereitet (s.Tab.7, S.13)

Schräge Schraffierung: Mazerat mit 0,33% Salzsäure
bereitet (s.Tab.8, S.14)



T a b e l l e 10 :

Einfluss von Tween 20 auf die Wirkstoff-
ausbeute aus Chinamazeraten
(1 Teil Droge, 5 Teile Menstruum)

Vorbehandlung der Droge: Durchfeuchtung
1:1 mit 0,33% Salzsäure, 15 Minuten auf
120°C (ca 1 Atü) erhitzt.

Menstruum Alkohol %	Alkaloidausbeute nach Zusatz zum Menstruum %		Mehraus- beute %
	k e i n	2% Tween 20	
10	56,8	72,0	26,8
50	77,8	82,5	6,0
70	86,6	92,2	6,5

Unterzieht man die Droge vor der Extraktion einem
Hitzeaufschluss ¹⁾, so ist die Mazeration mit Alkohol-Was-
ser-Mischungen von 10, 50 und 70% Alkoholgehalt wesentlich
ergiebiger als diejenige ohne Vorbehandlung. Eine Mehraus-
beute von 27% nach Zusatz von Tween 20 ist bei geringem Al-
koholgehalt des Menstruums (10%) zu verzeichnen (s.Tab.9
und 10).

Die Wirkstoffausbeute, die nach einem solchen salzsäu-
ren Aufschluss der Droge mit 10%igem Alkohol unter Zusatz
von 2% an Tween 20 erhalten wird, ist beachtlich: Wir ver-
zeichnen hierbei eine Alkaloidausbeute von 72% gegenüber
einer Ausbeute von 56% bei Verwendung eines 70%igen Alko-
hols, wie das DAB 6 vorschreibt. Das DAB fordert einen Min-
destgehalt von 0,74% an Alkaloiden. Dieser Mindestgehalt
ist bei Anwendung der beschriebenen Methodik und Zusatz von

1) Vorbehandlung der Droge:

- a) Durchfeuchtung 1:1 mit 0,33% HCl, 1 Stunde bei
100°C erhitzt.
- b) Durchfeuchtung 1:1 mit 0,33% HCl, 15 min. bei ca
120°C (1 Atü) erhitzt.

Tween 20 zum Lösungsmittel auch mit 10%igem Alkohol bei einer Alkaloid-ärmeren Droge, als das Arzneibuch vorschreibt, zu erreichen.

Die auffallenden Mehrausbeuten an Alkaloiden, die nach Zusatz von 2% an Tween 20 zu einem Menstruum geringen Alkoholgehalts erzielt werden, geben Anlass, die Frage zu prüfen, ob der Einfluss des Lösungsvermittlers sich im gleichen Verhältnis auf die Gesamtheit der Extraktivstoffe erstreckt, d.h. ob ebenso wie im Falle der Alkaloide der Ausbeutezuwachs mit steigendem Alkoholgehalt des Menstruums abnimmt.

Dies ist nicht der Fall: während bei Lösungsmitteln niederen Alkoholgehalts (10%) sich der Zusatz von Tween 20 nur wenig auf die Ausbeute an Gesamtextraktivstoffen auswirkt, beobachten wir eine deutliche Lösungsvermittlung durch Tween 20 bei Verwendung alkoholreicher Extraktionsmittel; das Verhältnis der Mehrausbeuten an Alkaloid : Gesamtextraktivstoffen kommt an den Chinamazeraten (s.Tab.11 und 12) deutlich zum Ausdruck.

Bei höherem Alkoholgehalt (50, 70, 96% des Menstruums) hat der Zusatz des Lösungsvermittlers zum Menstruum zur Folge, dass sich zwar der Gehalt des Auszugs an Gesamtextrakt erhöht, die Extrakte aber alkaloidärmer sind. Bei geringem Alkoholgehalt des Menstruums wird durch Zusatz von Tween 20 nur der Alkaloidgehalt, nicht aber die Menge an Extraktivstoffen in gleichem Maße erhöht, so dass hierbei ein an Wirkstoffen gehaltreicheres Extrakt resultiert.

Die oben beschriebene Beobachtung wird an Trockenextrakten bestätigt (s.Tab.13, S.20).

T a b e l l e 11 :

Einfluss von Tween 20 auf den Gehalt an Gesamt-
extraktivstoffen und Alkaloiden, sowie deren
Extraktionsverhältnis bei Chinamazeraten

(1 Teil Droge, 5 Teile Menstruum, enthaltend
0,33% HCl)

Alkohol- gehalt des Men- struums %	Gehalt an %				Verhält- nis der Mehraus- beuten %
	Extraktstoffe		Alkaloide		
	nach Zusatz zum		Extraktstoffe		
	Menstruum		Menstruum		
	k e i n	2% Tween 20	k e i n	2% Tween 20	
10	7,0	7,2	0,6:7,0 (8,6%) ⁺	0,76 : 7,2 (10,5%) ⁺	27,4: 2
50	7,9	9,5	0,96:7,9 (12,2%) ⁺	1,01 : 9,5 (10,6%) ⁺	5,7:20
70	7,5	9,1	1,09:7,5 (14,6%) ⁺	1,16 : 9,1 (12,7%) ⁺	6,7:21
96	5,7	7,3	0,99:5,7 (17,5%) ⁺	1,02 : 7,3 (14,0%) ⁺	2,9:28

⁺) Alkaloid im Extrakt

T a b e l l e 12 :

Einfluss von Tween 20 auf den Gehalt an Gesamt-
extraktivstoffen und Alkaloiden, sowie deren
Extraktionsverhältnis bei Chinamezeraten

(1 Teil Droge, 5 Teile Menstruum, Droge
durchfeuchtet 1:1 mit 0,33% HCl, 15 Min.
bei ca 120°C (1 Atü) erhitzt)

Alkohol- gehalt des Men- struums %	Gehalt an %					Verhält- nis der Mehraus- beuten %
	Extraktstoffe nach Zusatz zum		Alkaloide: Extraktstoffe M e n s t r u u m			
	k e i n	2% Tween 20	k e i n	2% Tween 20		
10	7,2	7,9	0,75:7,2 (10,4%) ⁺	0,95 : 7,9 (12,0%) ⁺	27,0: 9,7	
50	8,2	9,6	1,03:8,2 (12,5%) ⁺	1,09 : 9,6 (11,4%) ⁺	6,1:17,1	
70	7,8	9,1	1,14:7,8 (14,6%) ⁺	1,22 : 9,1 (13,4%) ⁺	6,5:16,7	
96	6,0	7,3	- :6,0	- + 7,3	- :21,7	

⁺) %Alkaloid im Extrakt

T a b e l l e 13 :

Einfluss von Tween 20 auf die Ausbeute von
2 Trockenextrakten aus je 150 g Droge

Art des Extraktes	Ausbeute an (in Gramm)				Verh nis Mehr beut
	E x t r a k t		Alkaloide:Extrakt		
	nach Zusatz zum Menstruum				
	kein 0,2% Tween 20	k e i n	0,2% Tween 20		
Extr.Chinae aquosum sicc.	44	47	4,44 : 44 (10,1%)	5,92 : 47 (12,6%)	33,2
Extr.Chinae spirituosum DAB 6 .	55	63	9,10 : 55 (16,5%)	10,52 : 63 (16,7%)	11,3

Bei Extr. Chinae aquos.sicc. (Cort.Chinae nach Erg.-B.6 mit Wasser extrahiert, Extrakt im Vakuum getrocknet) bewirkt Zusatz von 0,2% Tween 20 zum Menstruum (= 2% berechnet auf die verwendete Drogenmenge) eine hohe Mehrausbeute an Alkaloiden (33,2%), eine geringe Mehrausbeute (6,8%) dagegen an Gesamtextraktivstoffen.

Im Falle eines Extr. Chinae spirituosum DAB.6 ist das Extraktionsverhältnis in Anwesenheit von Tween 20 anders: einer Mehrausbeute von 11,3% an Alkaloiden steht eine Mehrausbeute von 14,5% an Extraktivstoffen gegenüber.

3) Die Perkolation in Anwesenheit von Polyäthylenglykol-
sorbitan-laurinsäureester (Tween 20)

Grundlegende Arbeiten über die Extraktionstechnik von J. B ü c h i und seinen Mitarbeitern (1) hatten zum Ziel:

- 1) die Grundlagen der Extraktionstechnik sicherzustellen
- 2) zur Frage des optimalen Lösungsmittels Stellung zu nehmen.

In Bezug auf die Extraktionstechnik haben J. B ü c h i und Mitarbeiter für die Verdrängungsextraktion von Cort. Chinae optimale Bedingungen erarbeitet.

Eine entsprechende Verfahrenstechnik wendeten wir zunächst zur Klärung unserer Fragestellung an:

Art und Menge des Drogenmaterials:

200 g Cort.Chinae plv.gross.(Alkaloidgehalt 8,14%, Feuchtigkeitsgehalt 11,15%, Verbrennungsrückstand 1,88%).

Menstruum:

Alkohol 50% mit einem Zusatz von 1% Salzsäure, entsprechend 1% HCl in 100 Teilen Droge, ausreichend zur Bildung der salzsauren Alkaloidsalze. In Parallelversuchen wird dem Menstruum 2% an Tween 20 zugesetzt.

Dauer und Art der Vorquellung ausserhalb der Extraktionsapparat

ur:

2 Stunden im Verhältnis 1 : 0,25 mit Menstruum obiger Zusammensetzung.

Extraktionsapparat

ur:

Zylindrisches Rohr (Durchmesser 6 cm, Länge 70 cm), unterer Abschluss: Gummikappe mit eingelassenem Glasrohr, das durch Quetschhahn unterbrochen ist.

Vormazeration im Rohr:

12 Stunden mit Menstruum obiger Zusammensetzung.

Eigentlicher Vorgang bei der Extraktion:

Es wurden bis zu 8 Teilperkolate zu je 200 ccm (entsprechend der Drogenmenge) entnommen. Die Abtropfzahl betrug jeweils pro Minute 30 Tropfen. Zwischen den einzelnen Teilperkolaten wurde 12 Stunden im Perkulationsrohr mazeriert.

1) s.S.1, 1)

T a b e l l e 14 :

Der Einfluss von Tween 20 auf die Wirkstoffausbeuten
in einzelnen Teilperkolaten aus 200 g Cort. Chinae

Teil- per- kolat	A l k a l o i d e				Mehr- aus- beute %
	G e h a l t %		A u s b e u t e %		
	nach Zusatz zum Menstruum				
	kein	2% Tween 20	kein	2% Tween 20	
1	2,50	2,57	30,8	31,6	2,2
2	1,64	1,65	20,1	20,3	1,0
3	0,85	0,86	10,4	10,5	1,0
4	0,52	0,53	6,3	6,5	3,2
5	0,32	0,37	4,0	4,6	15,0
6	0,15	0,15	1,9	1,9	-
7	0,11	0,11	1,4	1,4	-
8	0,07	0,07	0,9	0,9	-
Gesamt- ausbeute	-	-	75,8	77,7	2,5

Der als Menstruum gewählte 50%ige Alkohol lässt zwar bei der Extraktion von Cort.Chinae keine optimalen Extraktionsausbeuten erwarten, bietet jedoch die Möglichkeit, die Wirksamkeit des Hilfsstoffes deutlicher erkennen zu lassen.

Bei der so durchgeführten Perkolation von Cort.Chinae wirkt sich ein Zusatz von 2% an Tween 20 zum Menstruum nur wenig aus. Die im 5.Teilperkolat noch erhaltenen Alkaloidmengen sind sehr gering (Gehalt 0,33%), eine Erhöhung des Gehaltes auf 0,37% = 15% Mehrausbeute könnte in den Bereich der Fehlergrenze fallen.

T a b e l l e 15 :

Der Einfluss von Tween 20 auf die Wirkstoffausbeuten in einzelnen Teilperkolaten aus Cort.Chinae, die einem Druckaufschluss unterworfen wurde.

Teil- per- kolat	A l k a l o i d e				Mehr- aus- beute %
	G e h a l t %		A u s b e u t e %		
	nach Zusatz zum Menstruum				
	kein	2% Tween 20	kein	2% Tween 20	
1	1,62	2,04	20,0	25,1	25,5
2	1,48	1,69	18,2	20,8	14,3
3	1,22	1,32	15,0	16,2	8,0
4	0,91	1,13	11,2	13,9	24,1
5	0,74	0,83	9,1	10,2	12,1
6	0,24	0,35	2,98	4,3	44,3
7	0,14	0,18	1,69	2,2	30,2
8	0,07	0,08	0,88	0,95	8,0
Gesamt- ausbeute	-	-	75,05	93,65	18,5

Deutlicher ist der Einfluss des Hilfsstoffes nach einem Druckaufschluss mit Hilfe von Salzsäure: Anstelle der 2-stündigen Vorfeuchtung im Verhältnis 1 : 0,25 tritt nunmehr ein Druckaufschluss der Chinarinde. Wir führten den Aufschluss in der weise durch, dass wir die Droge mit einer 0,33%igen wässrigen HCl-Lösung im Verhältnis 1 : 0,25 vorfeuchteten und diese Mischung im Siko-Topf bei einer Temperatur von ca. 120°C = 1 Atü 15 Minuten belassen.

Bei der Behandlung der Droge im Autoklaven ist zu berücksichtigen, dass neben der Wassermenge, die durch die Vorfeuchtung zugeführt wird, eine weitere Anreicherung mit Wasser im Verlauf der Behandlung mit gespanntem Wasserdampf stattfindet. Wir führten daher die Perkolation der Droge mit einer Alkohol-Wasser-Mischung durch, die das im Material befindliche Wasser berücksichtigt, so dass der Alkoholgehalt aller Teilperkolate 50% beträgt.

Ein unter Anwendung eines solchen Druckaufschlusses der Chinarinde hergestelltes Extrakt zeigt besonders im 1. Teilperkolat eine auffallende Verbesserung der Wirkstoffausbeute (Mehrausbeute 25,5%).

Die nach dem Druckaufschluss wohl grösstenteils als Hydrochloride vorliegenden Alkaloide sind nunmehr nach Zusatz von 2% Tween 20 zur Extraktionsflüssigkeit mit Hilfe des Lösungsvermittlers besser extrahierbar. Auch die weiteren Teilperkolate sind unter dem Einfluss von Tween 20 gehaltreicher.

Auch hier zeigen sich besonders im 6. und 7. Teilperkolat bei einem geringen Alkaloidgehalt (0,24 bzw. 0,14%) grosse Differenzen in den Paralleelperkolaten, die für unsere Fragestellung jedoch bedeutungslos sind.

Im Durchschnitt ergibt sich nach erschöpfender Perkolatation mit 50%igem Alkohol nach Zusatz von Tween 20 eine Ausbeute von insgesamt 93,65% = 18,5% an Mehrausbeute.

Dieses Herstellungsverfahren (Salzsäure-Druckaufschluss der Droge, Lösungsmittel Alkohol 50%, Zusatz von 2% Tween 20 zum Lösungsmittel) führt bereits nach Anwendung der im Verhältnis zur Droge 5-fachen Lösungsmittelmenge (entsprechend unseren Mazerationsansätzen) zu einer Ausbeute von 86,2%. Dies Ergebnis könnte auch für die Praxis von Bedeutung sein.

Unser Befund lässt sich mit Untersuchungsergebnissen von F. G s t i r n e r und B. B e r n i k e r (1) vergleichen. Die Autoren unterzogen Samen Colae, Rhiz. Hydrastis, Rad. Ipecacuanhae, Secale cornutum sowohl einer normalen erschöpfenden Perkolatation als auch einer Evakolation, wobei gleiche Teile Droge mit gleichen Teilen Lösungsmittel ausgezogen werden. Zusatz von Tween 20 zum Lösungsmittel bewirkt z.B. bei Samen Colae im Falle einer erschöpfenden Perkolatation nur eine geringe Ausbeuteverbesserung, im Falle einer Evakolation erhöht sich die Ausbeute dagegen nach Zusatz von 2% Tween 20 um 26,3%. Das Evakolat von F. G s t i r n e r und B. B e r n i k e r ist mit unserem 1. Teilperkolat vergleichbar, da in beiden Fällen die Droge mit der

1) F. G s t i r n e r u. B. B e r n i k e r ;
Pharmaz. Ztg. 103: 180, 201, 420 (1958)

gleichen Menge Lösungsmittel ausgezogen wird. Die Wirkstoffe der von F. G s t i r n e r gewählten Drogen sind leichter extrahierbar als die der Cort.Chinae. Die gewählte Menge an Lösungsvermittler verbessert auch ohne Vorbehandlung der Droge, insbesondere bei Einsatz geringer Mengen an Lösungsmittel, die Wirkstoffausbeute.

C) Über das Verhalten flüssiger und getrockneter Chinaextrakte

1) Die Stabilität flüssiger Auszüge

Der Zusatz des Lösungsvermittlers zum Menstruum bei der Herstellung von Chinaextrakten wirkt sich besonders günstig aus bei Zubereitungen, die nach einem Aufschluss der Droge mit Salzsäure und anschliessender Extraktion mit einem Lösungsmittel geringen Alkoholgehalts gewonnen werden (s.S.12).

Hierbei erhebt sich die Frage, ob ein auf diese Weise gewonnener Drogenauszug haltbar ist. Die Prüfung der Stabilität von Drogenauszügen erscheint uns am Beispiel von Chinaextrakten besonders interessant, weil Auszüge aus dieser Droge zum Absetzen neigen.

Kann ein Lösungsvermittler vom Typ Tween 20 die Ausbildung von Trübungen und Abscheidungen verzögern?

Vergleicht man die Farbintensität der Filtrate, so zeigt sich, dass mit steigendem Alkoholgehalt (bis ca.50%) Farbvertiefung zum Rötlich-Dunkelbraunen hin auftritt. Die grösste Farbtiefe haben Auszüge mit einem Alkoholgehalt von 50 bis 70%. Bei einem Alkoholgehalt von 96% zeigt sich eine deutliche Aufhellung. Diese Farbbeobachtungen stimmen mit den Ergebnissen der Extraktausbeuten sowie der Alkaloidausbeuten überein.

T a b e l l e 16 :

Der Einfluss von Tween 20 auf den Extraktgehalt von
Chinamazeraten nach einer Lagerzeit von 2 Jahren
(1 Teil Droge, 5 Teile Menstruum, enthaltend 0,33% HCl)

Extraktgehalt nach Lagerzeit %					Verlust %	
k e i n		2 Jahre				
Menstruum Alkohol %	n a c h Z u s a t z z u m M e n s t r u u m					
	kein	2% Tween 20	kein	2% Tween 20	kein	2% Tween 20
10	7,0	7,2	3,3	5,1	52,9	43,0
50	7,9	9,5	5,3	6,1	32,9	35,8
70	7,5	9,1	6,2	6,6	17,3	27,5

Zusatz von Tween 20 zum Menstruum vertieft den Farbton von Chinamazeraten. Es fällt aber auf, dass diese kolloidale Trübungen aufweisen, während die ohne Zusatz eines Lösungsvermittlers hergestellten Mazerate sich klar filtrieren lassen.- Diese Trübungen verstärken sich im weiteren Verlauf der Aufbewahrung und führen dann zu kräftigen kolloidalen Abscheidungen; die Filtrate sind nunmehr heller als die entsprechenden tweenfreien Präparate.

Nach 4 Wochen bereits sind im Falle von Auszügen, die mit 10, 30 und 50%igem Alkohol gewonnen wurden, wägbare Niederschläge vorhanden. Vergleicht man die Menge der getrockneten Ausfällungen, im Falle tweenhaltiger und tweenfreier Zubereitungen, so fällt auf, dass die tweenhaltigen Auszüge die grössere Menge an kolloidalen Ausfällungen aufweisen.

Die Auszüge verarmen im Verlauf einer Lagerungszeit von 1/2 bis 2 Jahren an gelösten Extraktiv- und Wirkstoffen. Dieser Vorgang wird durch Zusatz des Lösungsvermittlers zum Menstruum meistens noch gefördert (s.Tab.16 und 17) - Auszüge aus vorbehandelter Droge (Salzsäureaufschluss bei 120°C

Tabelle 17:

Der Einfluss von Tween 20 auf den Alkaloidgehalt
von Mazeraten nach Lagerung
(1 Teil Droge + 5 Teile Alkohol-Wasser-Mischung 1+9)

	Alkaloidgehalt nach Lagerzeit %							
	kein		1 / 2 Jahr		2 Jahre		Verlust %	
	nach Zusatz zum Menstruum		kein		kein		kein	
	kein	2% Tween 20	kein	2% Tween 20	kein	2% Tween 20	kein	2% Tween 20
Menstruum Vorbehandlung								
Menstruum ohne Säure	0,31	0,40	-	-	0,17	0,19	45,0	53,8
Menstruum enthält 0,33% HCl	0,6	0,76	-	-	0,37	0,38	48,9	50,1
Salzsäure-Aufschluss der Droge b. 120°/1 Atm	0,75	0,95	0,40	0,45	-	-	46,5	52,9

= 1 Atü) unter Anwendung eines 10%igen Alkohols als Menstruum sind besonders instabil: nach 1/2 Jahr sind in den Mazeraten nur noch 53,5% der Alkaloide in Lösung (im ausgeflockten Bodensatz ist Alkaloid nachweisbar).

Die im Parallelansatz mit tweenhaltigem Menstruum erzielte Steigerung der Alkaloidausbeute ist bereits nach 1/2 Jahr fast aufgehoben (s.Tab.17).

Anders als bei den Versuchen von F. G s t i r n e r und Mitarbeiter (l.c.) mit Rhizoma Hydrastis ist keine Verbesserung der Stabilität von flüssigen Chinaextrakten durch Zusatz von Tween 20 zum Menstruum zu erreichen. Eine Neigung dieser Extrakte zu kolloidalen Trübungen und Ausfällungen und damit zu Verlusten an Wirk- und Extraktivstoffen im Verlauf der Lagerung wird nicht behoben.

2) Löslichkeit der Trockenextrakte

Auf Anregung der Schweizer Forscher H. G o l a z und K. S i e g f r i e d (1) hat das Schweizerische Arzneibuch den zukunftsreichen Weg beschritten, im Falle stark wirkender Drogen Trockenextrakte herzustellen, die auf einen bestimmten Wert eingestellt, stabile Präparate darstellen. Sie dienen als Stammsubstanzen für die Darreichungsformen der Tinktur und des Fluidextraktes. Es wäre wünschenswert, wenn das Stammextrakt gleichermaßen auch zur Herstellung wässriger Arzneizubereitungen Verwendung finden könnte. Voraussetzung für eine universelle Anwendung solcher Trockenpräparate ist ihre Löslichkeit sowohl in Alkohol als auch in Wasser.

Die China-Trockenextrakte, auch diejenigen, die nach Vorschrift des Schweizerischen Arzneibuches zubereitet werden, sind in Bezug auf ihre Löslichkeit unbefriedigend.

1) Schweiz.Apoth.Z. 62, 16 (1925); 63, 593, 605, 641, 657 (1925)

Trockenextrakte, die durch Ausziehen der Droge durch Alkohol gewonnen werden, sind nur in einem Lösungsmittel löslich, dessen Alkoholgehalt etwa demjenigen des Menstruums entspricht.

Trockenextrakte, die durch Ausziehen der Droge mit Wasser gewonnen werden, lösen sich selbst in Wasser nicht vollständig.

Nach J. B ü c h i und D. F u c h s ¹⁾ ist es nicht möglich, ein vollwertiges China-Trockenextrakt herzustellen, das sowohl in Wasser als auch in einem Alkohol-Wasser-Gemisch löslich ist: Das Trockenextrakt des Schweizerischen Arzneibuches löst sich zwar in einem 20%igem Alkohol, aber nicht vollständig in Wasser oder in einem höherprozentigen Alkohol. Die Löslichkeit in 20%igem Alkohol wird dadurch erreicht, dass das Fluidextrakt vor dem Eindampfen zur Trockene einer Behandlung (Ballaststoffentfernung) unterzogen wird, die einen Alkaloidverlust von 30,2% zur Folge hat.

Alkaloidausbeute nach erschöpfender Extraktion: 97,1%

Alkaloidausbeute nach Behandlung und Trocknung: 66,9%

Verlust: 30,2%

Das Trockenextrakt des DAB 6, gewonnen durch Extraktion mit 70%igem Alkohol und anschliessendem Eindampfen zur Trockene löst sich ausschliesslich in 70%igem Alkohol. Wasser und Wasser-Alkohol-Mischungen anderer Konzentrationen vermögen das Extrakt nicht in Lösung zu bringen. Die Verluste bei der Aufarbeitung von Fluidextrakt zu Trockenextrakt sind geringer als bei der Herstellung des Trockenextraktes nach Vorschrift des Schweizerischen Arzneibuches:

Alkaloidausbeute nach Extraktion: 81,0%

Alkaloidausbeute nach Trocknung: 74,6%

Verlust: 6,4%

1) J. B ü c h i u. D. F u c h s ; Pharm.Act.Helv. 17: 1 (1942)

Das durch Auszug mit Wasser gewonnene Trockenextrakt ist am alkaloidärmsten. Es ist aber in Wasser-Alkohol-Mischungen praktisch löslich. Seine Löslichkeit in Wasser ist allerdings nicht vollständig, diejenige in 96%igem Alkohol sogar gering. Bei der Aufarbeitung entsteht nur ein geringer Verlust an Wirkstoff:

Alkaloidausbeute nach Extraktion:	40,2%
Alkaloidausbeute nach Trocknung:	<u>36,4%</u>
Verlust:	<u>3,8%</u>

In den vorhergehenden Kapiteln zeigte es sich, dass Tween 20 bei der Extraktion von Chinarinde als Lösungsvermittler für Alkaloide und Gesamtextaktivstoff wirkt. Daher lag es nahe zu prüfen, ob Einsatz des Lösungsvermittlers Tween 20 auch die Löslichkeit von Trockenextrakten verbessern kann.

Wir führten die Lösungsversuche an Chinatrockenextrakt durch, hergestellt nach dem DAB 6, der Pharm.Helv. V. sowie an einem Trockenextrakt, das durch Auszug der Droge mit Hilfe von Wasser gewonnen wurde.

Nach Tabelle 18 (s.S.31) hat Zusatz von 2% an Tween 20 zum Lösungsmittel zur Folge, dass:

- 1) ein mit Wasser hergestelltes Extrakt nunmehr auch in Wasser praktisch vollständig löslich ist.
- 2) ein nach Vorschrift der Pharm.Helv. V. hergestelltes Extrakt auch von 70%igem Alkohol gelöst wird.

Auf die Löslichkeit von Extrakten, hergestellt nach Vorschrift des DAB 6, wirkt sich ein Zusatz von 2% Tween 20 zum Lösungsmittel nicht aus.

Trockenextrakte, die unter Zusatz von 0,2% Tween 20 zur Auszugsflüssigkeit hergestellt und auf ihre Löslichkeit in Wasser und Wasser-Alkohol-Mischungen verschiedener Konzentration geprüft wurden, verhalten sich in Bezug auf die

Tabelle 18:

Der Einfluss von Tween 20 auf die Löslichkeit von Chinae-
extrakten in Wasser und Wasser-Alkohol-Mischungen
(1 Teil Extrakt + 9 Teile Lösungsmittel)

Art des Extraktes	Lösungsmittel						
	Wasser	Alkohol 20%	Alkohol 70%	Alkohol 96%	Zusatz zum Lösungsmittel		
	kein 2% Tween 20	kein 2% Tween 20	kein 2% Tween 20	kein 2% Tween 20	kein 2% Tween 20	kein 2% Tween 20	kein 2% Tween 20
Extr. Chinae aquos. sicc.	zum Teil gelöst	gelöst	gelöst	-	gelöst	-	zum Teil gelöst
Extr. Cinchonae Pharm. Helv. V	zum Teil gelöst	zum Teil gelöst	gelöst	-	zum Teil gelöst	gelöst	zum Teil gelöst
Extr. Chinae Spir. DAB 6	kaum gelöst	kaum gelöst	zum Teil gelöst	zum Teil gelöst	gelöst	-	zum Teil gelöst

Löslichkeit ähnlich wie Trockenextrakte, die ohne Zusatz des Lösungsvermittlers bereitet wurden (s.Tab.19).

T a b e l l e 19 :

Die Löslichkeit von China-Trockenextrakten (tween-
haltig) in Wasser und Wasser-Alkohol-Mischungen
(1 Teil Extrakt + 9 Teile Lösungsmittel)

Art des Extraktes	L ö s u n g s m i t t e l			
	Wasser	Alkohol 20%	Alkohol 70%	Alkohol 96%
Extr.Chinae aquosum sicc.	zum Teil gelöst	zum Teil gelöst	praktisch gelöst	wenig gelöst
Extr.Chinae spirituosum DAB 6	zum Teil gelöst	zum Teil gelöst	praktisch gelöst	wenig gelöst

Es wurde keine Verbesserung, sondern gelegentlich sogar Verringerung der Löslichkeit festgestellt: Ein mit Hilfe von Wasser unter Zusatz von 0,2% Tween 20 zum Auszugsmittel hergestelltes Extrakt ist nach Trocknung in 10 Teilen 20%igen Alkohols nur noch zum Teil löslich.

D) Zur Bestimmungsmethodik

1) Bestimmung des Alkaloidgehaltes in Anwesenheit von Polyäthylen-glykol-sorbitan-laurinsäureester (Tween 20)

Die Bestimmung des Wirkstoffgehaltes von Drogenauszügen, die unter Zusatz eines Lösungsvermittlers bereitet wurden, ist mit den gebräuchlichen Methoden, wie sie z.B. in den Arzneibüchern beschrieben sind, nicht exakt durchführbar.

Die Alkaloidbestimmungen der Arzneibücher sind Ausschüttelungsverfahren, die darauf beruhen, das Alkaloid aus der alkalischen wässrigen Phase mit Hilfe eines organischen Lösungsmittels (Äther, Chloroform) auszuschütteln.

Enthält die wässrige Phase oberflächenaktive Stoffe, so bildet sich beim Ausschütteln des Alkaloids mit dem organischen Lösungsmittel eine stabile Emulsion von organischer und wässriger Phase aus. Die Überführung des auszuschüttelnden Wirkstoffs in die organische Phase stösst in einem solchen Fall daher auf grosse Schwierigkeiten.

Weiterhin ist die quantitative Bestimmung, die gravimetrisch, titrimetrisch oder kolorimetrisch vorgenommen werden kann, bei Anwesenheit eines Lösungsvermittlers in Frage gestellt, da sich dieser - besonders in grösserer Konzentration - als Schutzkolloid des zu bestimmenden Wirkstoffs auswirkt. Aus diesem Grunde unterbleiben Fällungsreaktionen oder die Ausfällungen verlaufen nicht quantitativ. Im Falle von Titrationen ist der Äquivalenzpunkt in einigen Fällen sowohl mit Hilfe von Farbindikatoren als auch potentiometrisch nicht exakt bestimmbar. Dies trifft sowohl für Titrationen im wässrigen als auch für solche im nichtwässrigen Medium zu. Im Falle kolorimetrischer Bestimmungen treten Mischfarben auf.

Aus den nachfolgenden Untersuchungen ist der Grad der Behinderung durch den Lösungsvermittler Tween 20 bei potentiometrisch durchgeführten Säure-Base-Titrationen zu ersehen:

K u r v e n b i l d A :

Der Einfluss des Zusatzes von 10% Tween 20
bei der Titration von n/1, n/10, n/100 HCl
mit n/1, n/10, n/100 KOH.

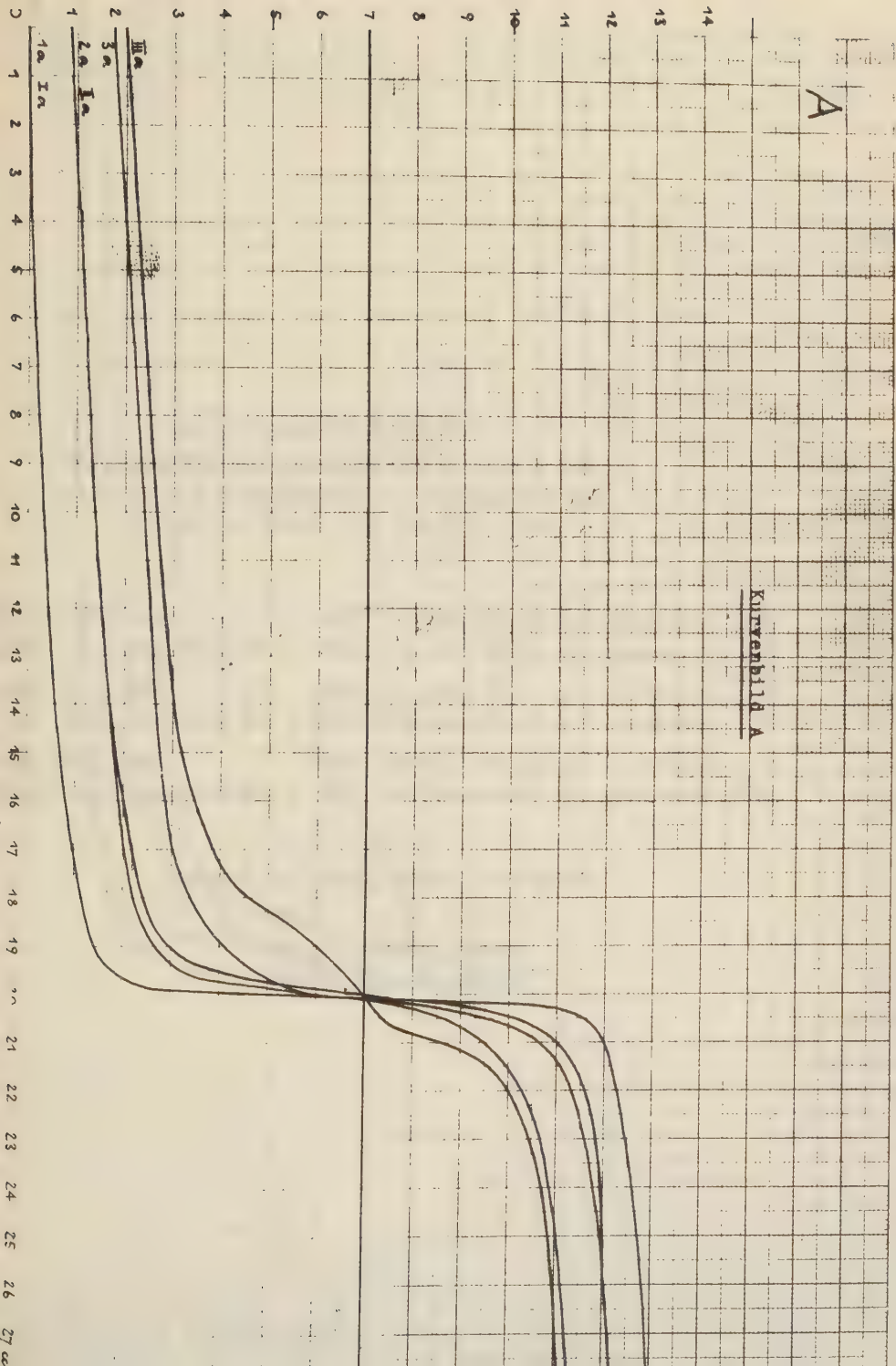
Schwarz (Ia, 2a, 3a): ohne Zusatz

Rot (Ia, IIa, IIIa): Zusatz 10% T.20

Ia:	Titration von 20 ccm n/1	HCl	mit n/1	KOH
Ia:	Titration von 20 ccm n/1	HCl + 10% T.20	mit n/1	KOH
2a:	Titration von 20 ccm n/10	HCl	mit n/10	KOH
IIa:	Titration von 20 ccm n/10	HCl + 10% T.20	mit n/10	KOH
3a:	Titration von 20 ccm n/100	HCl	mit n/100	KOH
IIIa:	Titration von 20 ccm n/100	HCl + 10% T.20	mit n/100	KOH

A

Kurvebild A



K u r v e n b i l d B :

Der Einfluss des Zusatzes von 10% Tween 20
zur Vorlage bei der Titration von n/1, n/10,
n/100 KOH mit n/1, n/10, n/100 HCl.

- | | | | |
|------|---|-----------|-----|
| 1: | Titration von 19,85 ccm n/1 KOH | mit n/1 | HCl |
| I: | Titration von 19,85 ccm n/1 KOH + 10% T.20 | mit n/1 | HCl |
| 2: | Titration von 19,65 ccm n/10 KOH | mit n/10 | HCl |
| II: | Titration von 19,65 ccm n/10 KOH + 10% T.20 | mit n/10 | HCl |
| 3: | Titration von 20 ccm n/100 KOH | mit n/100 | HCl |
| III: | Titration von 20 ccm n/100 KOH + 10% T.20 | mit n/100 | HCl |

Wertabweichungen durch den Zusatz:

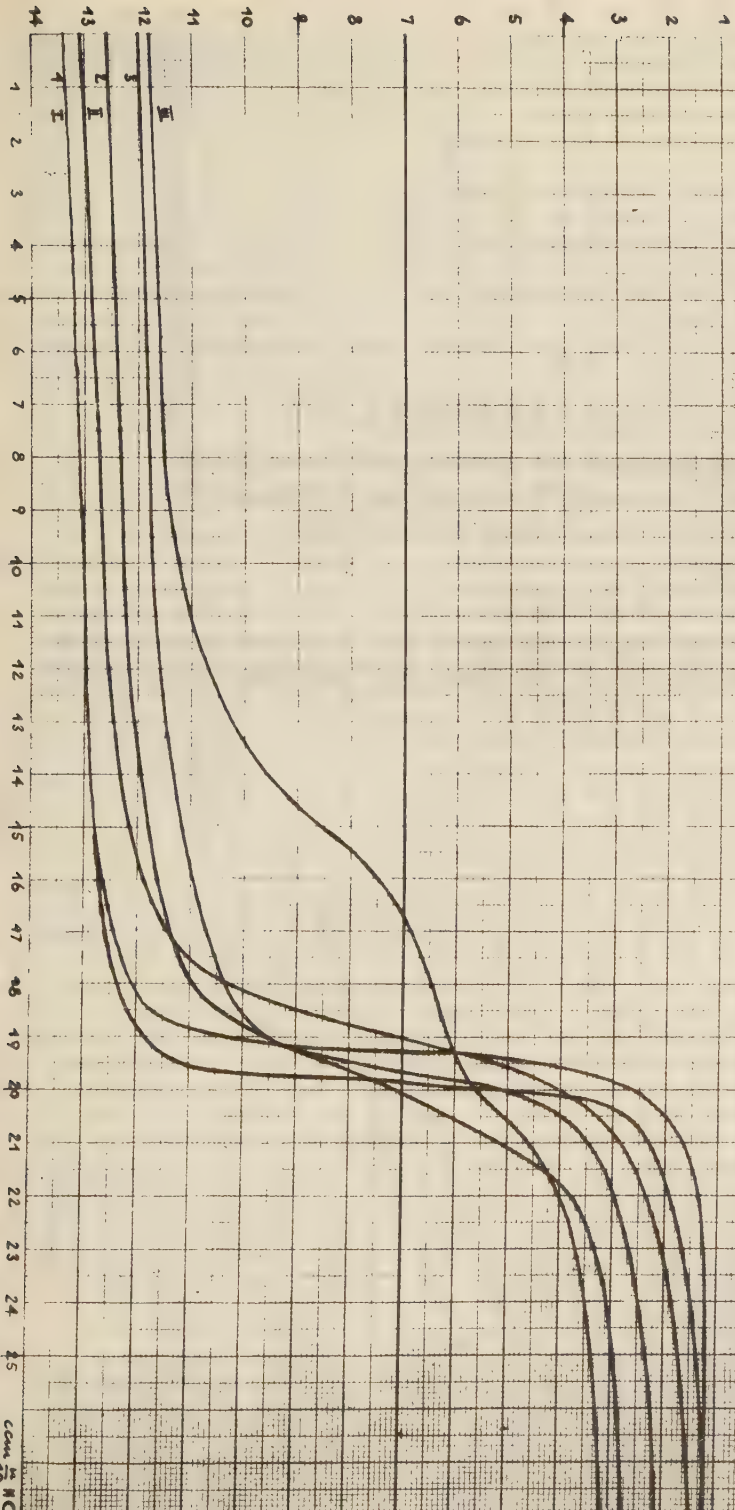
Kurven 1 I: 2,8%

Kurven 2 II: 3,3%

Kurven 3 III: 16,3%

B

Kurvenbild B



K u r v e n b i l d C :

Der Einfluss des Zusatzes von Tween 20 bei
der indirekten Titration von 0,56%igen Chi-
ninlösungen mit n/10 KOH.

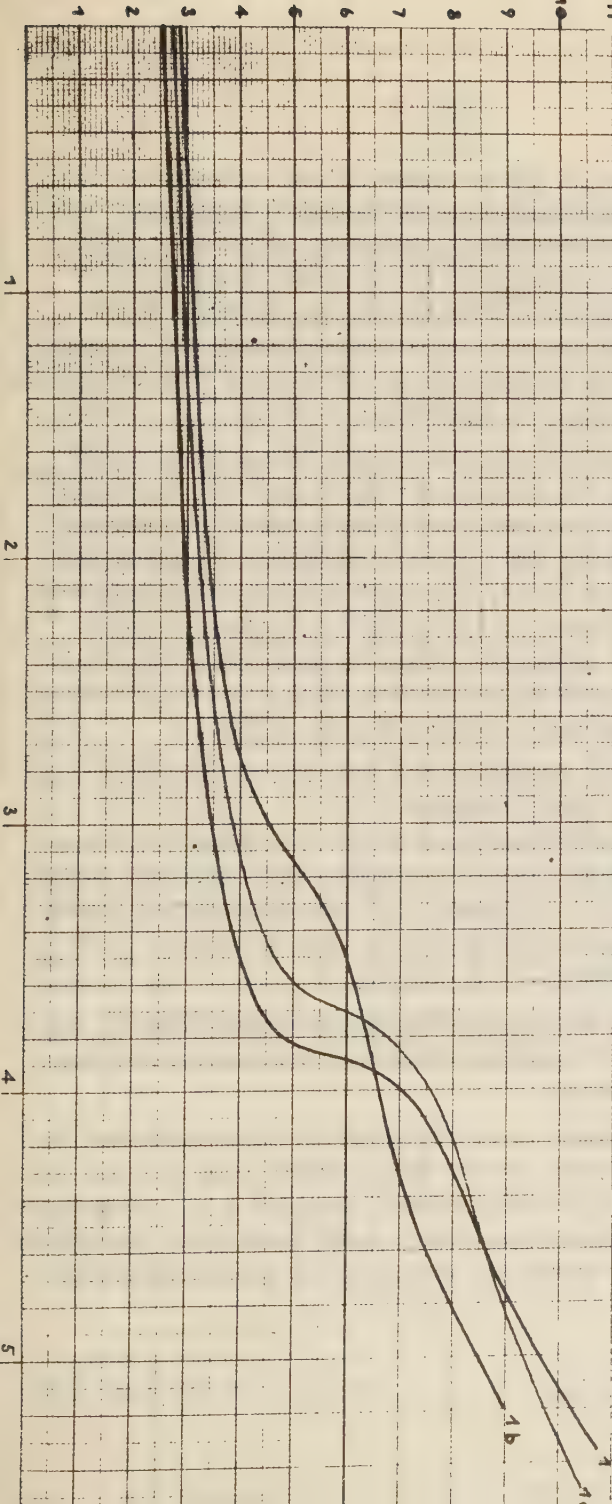
Kurve 1: ohne Zusatz

Kurve 1a: Zusatz 1% Tween 20. Wertabweichung: 5,4%

Kurve 1b: Zusatz 10% Tween 20. Wertabweichung: 11,7%

C

Kurvenbild C



Ein Zusatz bis zu 10% an Tween 20 zur vorgelegten Säure stört die Titration mit n/1, n/10, n/100 Kalilauge nicht, gleichgültig, ob in der Vorlage sich n/1, n/10 oder n/100 Salzsäure befindet. Allerdings beeinflusst Zusatz von 10% an Tween 20 zur Säure die Titrationskurve im Sinne einer Verkürzung des pH-Sprungs. Die puffernde Wirkung des Lösungsvermittlers ist umso stärker, je schwächer die Konzentrationen von Säure und Base sind (s. Kurvenbild A, S. 35).

Ein Zusatz von 10% an Tween 20 zur vorgelegten Base wirkt sich dagegen störend auf die Titration mit Säure aus. Es tritt nicht nur eine Abflachung der Kurven ein, sondern auch eine Verschiebung des Äquivalenzpunktes: je schwächer die Reaktionspartner sind, desto grössere Abweichungen treten auf. Bei der Titration von n/100 Kalilauge mit n/100 Salzsäure kommt es zu keinem pH-Sprung mehr. Eine Titration von n/100 KOH, die 10% an Tween 20 enthält, ist mit n/100 HCl nicht mehr durchführbar (s. Kurvenbild B, S. 37).

Ähnlich wie die Titration der KOH mit HCl verläuft auch die Bestimmung der Alkaloidbasen:

Enthält die Vorlage 10% an Tween 20, so ist eine Titration wegen des Ausbleibens eines pH-Sprungs nicht möglich. Selbst ein Gehalt von nur 1% an Tween 20 in der vorgelegten Lösung verschiebt das Ergebnis um 5,4% (die Lösung enthält 0,56% Chininbasen) (s. Kurvenbild C, S. 39).

Es ergab sich aus diesem Grunde die Notwendigkeit, den im Drogenauszug befindlichen Lösungsvermittler vor der Bestimmung zu eliminieren.

Wir führten daher unsere China-Alkaloidbestimmungen in Tinkturen und Extrakten in der Weise durch, dass wir das Alkaloid an einen Kationenaustauscher (Duolite C 10) adsorbieren, den oberflächenaktiven Stoff durch Auswaschen weitgehend entfernen und die Alkaloide nach Elution potentiometrisch bestimmen.

Im einzelnen führten wir die Bestimmung in Anlehnung an ein von J. B ü c h i und F. F u r r e r (1) entwickeltes Verfahren folgendermaßen durch:

Das Kunstharz wird in der Ammoniumform verwendet. Ca. 0,5 g des Trockenextraktes (bzw. eine entsprechende Menge eines flüssigen Auszugs) werden genau abgewogen und in 5 bis 15 g eines Gemisches von 22,5 Teilen Weingeist und 70 Teilen destilliertem Wasser gelöst und mit einer Geschwindigkeit von 1,5 ccm/min durch die Kolonne filtriert. Das zur Auflösung des Extraktes verwendete Gefäß wird anschliessend einmal mit 10 ccm Weingeist-Wasser-Gemisch und dann dreimal mit 10 ccm Wasser ausgespült und die Spülflüssigkeit durch die Harzkolonne filtriert. Endlich wird noch der Einlauftrichter mit 10 ccm Wasser nachgespült. Der Flüssigkeitsspiegel liegt mindestens 0,5 cm über der Harzoberfläche, die nächste Flüssigkeitsportion wird erst dann nachgegossen, wenn die vorhergehende bis auf 0,5 bis 1 cm Schichthöhe über der Harzsäule durchgeflossen ist.

Die Entfernung der mitadsorbierten Harz- und Farbkörper erfolgt mit einer wässrigen Ammoniak-Ammoniumchlorid-Lösung (280 ccm Ammoniak 25%ig werden mit 30 ccm 6n-Salzsäure gemischt. Die Lösung wird mit destilliertem Wasser zu 1 L aufgefüllt). Von dieser Lösung lässt man 50 ccm während 20 bis 30 Minuten durch die Kolonne fliessen. Dabei, sowie durch das nachfolgende Auswaschen der Säule mit Wasser wird auch der grösste Teil des Lösungsvermittlers eliminiert. Die adsorbierten Alkaloide werden sodann extrahiert. Die Extraktion erfolgt mit einer weingeistigen 5%igen Ammoniaklösung. Zunächst perkoliert man mit 50 ccm des Ammoniaks während einer Zeit von 20 Minuten, dann wird der Abflusskahn für 15 Minuten geschlossen. Anschliessend lässt man weitere 50 ccm in der gleichen Zeit durchfliessen. Nach Beendigung wäscht man die Kolonne alkalifrei und regeneriert mit einer 10%igen Ammoniumchloridlösung.

Nach vollständigem Abdampfen des Lösungsmittels und Lösen des Rückstandes in Alkohol wird das Alkaloid indirekt potentiometrisch mit n/10 KOH titriert.

2) Bestimmung des Extraktivstoffgehaltes in Anwesenheit von Polyäthylen-glykol-sorbitan-laurinsäureester (Tween 20)

Die Bestimmung des Extraktgehaltes stösst besonders in Anwesenheit von grösseren Mengen an Tween 20 auf Schwierigkeiten, da bei einer Bestimmung nach den üblichen Methoden eine Trocknung bis zur Gewichtskonstanz erschwert ist.

Wir wählten aus diesem Grunde die Filtrierpapiermethode und gingen im einzelnen folgendermaßen vor:

Getrocknete und gewogene Filtrierpapierstreifen (Länge 6 cm, Breite 2 cm, Stärke 0,15 cm) werden mit etwa 2 g des flüssigen Extraktes beschickt und bei einer Temperatur von 105° C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Die Wägung und Umrechnung ergibt den Extraktgehalt in Prozent.

E) Zusammenfassung

Welche Bedeutung einer nichtionogenen oberflächenaktiven Substanz bei der Extraktion von Drogen zukommt, wurde am Beispiel der schwer extrahierbaren Chinarinde und unter Anwendung von Tween 20 geprüft. Dabei ergaben sich die nachfolgenden Erkenntnisse:

1) Tween 20 wirkt sich auf die Oberflächenspannung alkoholhaltiger Menstrua kaum aus. Günstigere Extraktionsergebnisse, die nach Zusatz einer oberflächenaktiven Substanz zum alkoholhaltigen Menstrum erhalten werden, können daher nicht auf eine bessere Benetzung des Drogenmaterials zurückgeführt werden, vielmehr ist eine ergiebigere Extraktion auf die lösungsvermittelnde Wirkung des eingesetzten Hilfsstoffes zurück zu führen. Die Ausbeute an Extraktivstoffen erhöht sich mit zunehmender Konzentration des Hilfsstoffes.

2) Durch Erhöhung des Alkoholgehaltes sowie durch Zusatz von Säure zum Menstruum ist eine Verbesserung der Alkaloidausbeuten zu erreichen.

Andererseits vermag ein Zusatz von Tween 20 (2%) zum Menstruum die Ausbeute an Alkaloiden zu erhöhen; jedoch ist der Grad der Wirkung des Lösungsvermittlers abhängig von dem Alkoholgehalt des Menstruums. Bei Verwendung von Menstrua mit einem Alkoholgehalt von nur 10% - einem Extraktionsmittel von geringerer Wirksamkeit - wird der Zuwachs am grössten. Mit steigendem Alkoholgehalt vermindert sich die Auswirkung des Lösungsvermittlers.

Daraus ergibt sich, dass unter Einfluss von Tween 20 der Alkoholgehalt des Menstruums weitgehend herabgesetzt werden kann, wodurch sich die Bedingungen für eine optimale Aufquellung des Trockengutes verbessern. Die Ausbeute an Wirkstoffen, die im Mazerationsverfah-

ren mit Hilfe eines 10%igen Alkohols nach Zusatz von 2% an Tween 20 der Droge entzogen werden können, entspricht derjenigen einer Tinctura Chinae DAB 6 mit einem Alkoholgehalt von 70%.

- 3) Auch die Ausbeute an Gesamtextraktivstoffen ist abhängig vom Alkoholgehalt des Menstruums. Dabei ist aber - anders als bei den Alkaloiden - mit einer Erhöhung des Alkoholgehalts nicht unbedingt eine Steigerung der Ausbeute verbunden; optimale Ergebnisse erzielt man mit einem Menstruum mittleren Alkoholgehalts.

Die Auswirkung eines Zusatzes von 2% an Tween 20 ist in diesem Falle weniger vom Alkoholgehalt des Menstruums abhängig, wenn sich auch eine geringe Steigerung des Wertzuwachses mit Erhöhung des Alkoholgehalts verfolgen lässt.

- 4) Im Perkolationsverfahren ist unter Einfluss des Lösungsvermittlers besonders der Vorlauf reich an Wirkstoff, so dass eine gewisse Einsparung von Menstruum bei der Herstellung von Fluidextrakten möglich erscheint. Dies trifft besonders zu, wenn die Droge vor der Extraktion einem salzsauren Hitzeaufschluss unterworfen wird.
- 5) Für die Herstellung von Arzneidrogepräparaten kommt aber nicht allein der Schaffung rationeller Extraktionsbedingungen mit optimalen Wirkstoffausbeuten Bedeutung zu, gelegentlich ist die Vermeidung einer Inkonzanz der Zubereitung ein Problem übergeordneten Ranges: Gegenüber dem reinen Wirkstoff mit seinen wohldefinierten Eigenschaften und seiner meistens unveränderlichen Haltbarkeit ist eines in seinem Wirkstoffgehalt instabiles Arzneidrogepräparat nicht zeitgemäss. Besonders die Haltbarkeit flüssiger Chinaextrakte ist unbefriedigend. Mazerations- und Perkolationsauszüge neigen zum Absetzen. Die Auszüge verlieren nach Filtration im Verlauf einer Lagerungszeit von nur 1/2 Jahr

etwa die Hälfte ihres Wirkstoffgehaltes. Solche bei der Lagerung flüssiger Chinaextrakte auftretenden Wirkstoffverluste sind besonders hoch, wenn der Auszug Tween 20 enthält, so dass der Wert der Verwendung einer solchen Hilfssubstanz trotz der günstigen Extraktionsergebnisse in Frage gestellt ist. Im Falle der Chinaauszüge vermag der Lösungsvermittler in der angewendeten Konzentration die Extraktivstoffe nicht in Lösung zu halten.

- 6) Eine in seinem Wirkstoffgehalt stabile Zubereitung aus Cort.Chinae stellt das Trockenextrakt dar, dessen Wert von seiner Löslichkeit in Wasser und Wasser-Alkohol-Gemischen verschiedener Konzentration weitgehend abhängt. Die Löslichkeit aber wird durch Verwendung von Tween 20 nicht verbessert. Daher bleibt die Bedeutung der Chinatrockenextrakte auch weiterhin begrenzt.
- 7) Die Bestimmung der Chinaalkaloide wird durch die Anwesenheit von Tween 20 gestört. Sie kann aber dadurch ermöglicht werden, dass die Alkaloide selektiv an einen Kationenaustauscher adsorbiert werden. Nach ihrer Elution werden sie potentiometrisch bestimmt.

Lebenslauf

Am 9.März 1930 wurde ich in Uelle als Sohn des Apothekers und Diplom-Chemikers Dr.Heinrich B a r i c h und seiner Ehefrau Hilde, geb. Holländer, geboren.

Meine Schulzeit begann Ostern 1936 in der Volksschule Uelzen; ab Ostern 1940 besuchte ich die dortige Oberschule. Ostern 1949 legte ich in Uelzen das Abitur ab und trat am 1.April als Praktikant in die Löwen-Apotheke in Celle ein. Das pharmazeutische Vorexamen legte ich am 19.3.1951 in Lüneburg ab.

Zum Sommer-Semester 1951 begann ich das pharmazeutische Studium an der Universität München; am 10.11. 1955 legte ich hier das pharmazeutische Staatsexamen ab. Anschliessend begann ich unter der Leitung von Frau Privatdozentin Dr.E. U l l m a n n mit der Anfertigung vorliegender Dissertation.

